

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/545

A61K 9/22 A61K 9/46

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99806823.3

[43] 公开日 2001年7月11日

[11] 公开号 CN 1303291A

[22] 申请日 1999.4.1 [21] 申请号 99806823.3

[30] 优先权

[32] 1998.4.1 [33] KR [31] 11397/1998

[86] 国际申请 PCT/KR99/00159 1999.4.1

[87] 国际公布 WO99/49868 英 1999.10.7

[85] 进入国家阶段日期 2000.11.30

[71] 申请人 株式会社柳韩洋行

地址 韩国汉城

[72] 发明人 金贤洙 朴映准

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

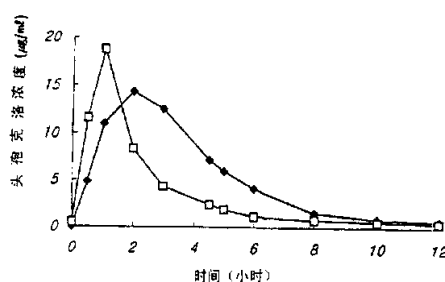
代理人 过晓东

权利要求书 1 页 说明书 17 页 附图页数 1 页

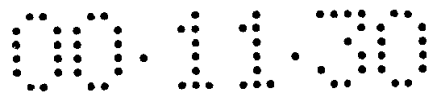
[54] 发明名称 包含头孢克洛的缓释组合物

[57] 摘要

本发明涉及一种组合物,以该组合物的总重量计,其包含 30—90 重量% 的头孢克洛、5—60 重量% 的水溶胀性聚合物和 1—10 重量% 的盐。该组合物能够在 20 小时的时间内以稳定缓释的方式释放头孢克洛。



ISSN 1008-4274



## 权 利 要 求 书

---

1、一种缓释组合物，以该组合物的总重量计，其包含 30—90 重量%的头孢克洛、5—60 重量%的水溶胀性聚合物和 1—10 重量%的盐，所述盐能够在胃环境中释放二氧化碳气体。

2、如权利要求 1 所述的组合物，其中，所述盐选自于以下组中：碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钾、倍半碳酸钠、以及它们的混合物。

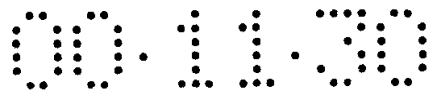
3、如权利要求 1 所述的组合物，其中，所述盐是碳酸氢钠。

4、如权利要求 1 所述的组合物，其中，所述水溶胀性聚合物选自于以下组中：羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、藻酸钠、以及它们的混合物。

5、如权利要求 1 所述的组合物，其还包括选自于以下组中的有机酸：柠檬酸、酒石酸、马来酸以及它们的混合物。

6、如权利要求 1 或 5 所述的组合物，其还包括选自于以下组中的发泡缓冲剂：碳酸钙、碳酸镁以及它们的混合物。

7、一种药物制剂，其包括如权利要求 1 所述的组合物和药物学上可接受的赋形剂和/或载体。



# 说明书

---

## 包含头孢克洛的缓释组合物

### 发明领域

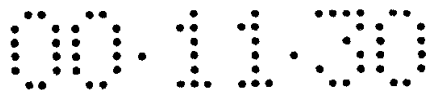
本发明涉及包含头孢克洛的新型缓释组合物。

### 现有技术描述

头孢克洛是一种口服头孢菌素类抗生素，其在 pH 4.5 或更低的酸性环境下是稳定的，而且主要是在上消化道吸收。普通的头孢克洛制剂每天至少给药三次，这是因为头孢克洛在血清中的半衰期相对较短，即、低于 1 小时。因此，已进行了许多尝试来研制出能够在长时间中持续释放头孢克洛的新型制剂。

第 4,713,247 号美国专利公开了一种头孢克洛的长效制剂，其由日本的 Shionogi & Co., Ltd. 以 L-KEFRAL<sup>®</sup> 为商品名进行销售。上述制剂是胶囊剂型的，其包括快速释放组分和缓释组分的混合物，这两种组分的比例为约 4:6，其中快速释放组分在胃液中释放头孢克洛，而缓释组分在肠道中溶解，由此可以每天给药 2 次。

第 4,968,508 号美国专利描述了一种用于缓释给药的制剂，其包括头孢克洛、亲水性聚合物和肠溶聚合物如丙烯酸聚合物。该制剂可从美国的 Eli Lilly & Co., Ltd. 以商品名 Ceclor (CD)<sup>®</sup> 得到，其在由胃和小肠中通过时以恒定的速率释放头孢克洛。



虽然上述制剂可以缓释头孢克洛，但仍需要每天服用至少两次。另外，它们通常在肠道的下部释放大部分的活性成分，但在该部分肠道中头孢克洛不被吸收。

再者，因为常规缓释制剂仅是用于以恒定速率释放头孢克洛，以每天服用一次，但必须使用大量的头孢克洛，并因此由于过量的初始药物血清浓度导致非所希望的副作用。

因此，仍需要研制更有效的头孢克洛给药系统。

## 发明简述

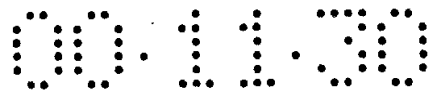
因此，本发明的主要目的是提供一种包含头孢克洛的新型缓释组合物。

根据本发明，所提供的缓释组合物以该组合物的重量计包含 30—90 重量%的头孢克洛、5—60 重量%的水溶胀性（hydroswellling）聚合物和 1—10 重量%的盐，所述盐能够在胃液环境中释放二氧化碳气体。本发明提供的缓释制剂能够每天给药一次以及每天给药二次。

## 附图简述

本发明的上述以及其他目的和特征通过以下结合附图的描述将变得更为明显，在附图中：

图 1 是显示在分别给药本发明的制剂（◆）和市售头孢克洛胶囊（□）的狗中头孢克洛的浓度随时间的变化。



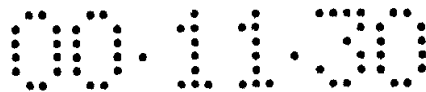
## 发明的详细描述

本发明的组合物能够在胃液中以受控的方式在约 24 小时的时间内连续释放头孢克洛。该性能是由于组合使用水溶胀性聚合物基质和起泡剂而产生的，所述起泡剂在与酸性胃液接触时产生二氧化碳气体。也就是说，当本发明的组合物进入胃里时，其溶胀并由于发泡而变为漂浮性的。该溶胀并发泡的组合物然后漂浮在胃液的上层，并在此保持漂浮较长的时间，同时通过溶胀的水溶胀性聚合物基质稳定地释放头孢克洛。

在本发明之缓释组合物中的头孢克洛的量，以该组合物的重量计，为 30—90 重量%，优选 60—90 重量%。

本发明的组合物所包含的水溶胀性聚合物能够在胃环境中溶胀。可用于本发明中的代表性水溶胀性聚合物包括羟丙基纤维素（HPC）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、藻酸钠以及它们的混合物，其中优选羟丙基甲基纤维素（HPMC）和羧甲基纤维素钠。以本发明之缓释组合物的重量计，所述水溶胀性聚合物在组合物中的量为 5—60 重量%。通过调节该水溶胀性聚合物的量，本发明组合物中的头孢克洛在胃液中的释放速率也可得到调节。随着水溶胀性聚合物含量的增加，头孢克洛的释放速率下降。

本发明的组合物还包括碳酸盐或者碳酸氢盐，作为在与胃液接触时可产生二氧化碳气体的起泡剂。此等盐的例子是碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钾、倍半碳酸钠、以及它们的混合物，其中优选为碳酸氢钠。以组合物的重量计，起泡剂的使用量为 1—10 重量%，优选为 1—5 重量%。使用过量的碳酸氢钠将产生过量的二氧化碳气体，由此可刺激



胃，使制剂崩解，并失去缓释性质。

本发明的组合物还可包含有机酸如柠檬酸、酒石酸、马来酸以及它们的混合物，以组合物的总重量计，该有机酸的量为 1—10 重量%。有机酸可起到 pH 缓冲剂的作用。也就是说，有机酸可防止由于食物的摄入导致的 pH 暂时性升高。

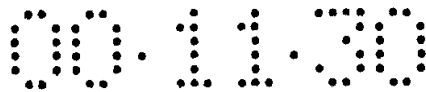
本发明的组合物还可包含发泡缓冲剂如碳酸钙、碳酸镁以及它们的混合物，以组合物的总重量计，该缓冲剂的量为 1—10 重量%。发泡缓冲剂可以防止二氧化碳气体的过量产生。

本发明之包含头孢克洛的组合物可用常规方式配制成片剂或颗粒剂，如果需要，可加入其他的药物赋形剂和/或载体。药学上可接受的赋形剂可包括微晶纤维素、果胶、藻酸钠、脱乙酰壳多糖、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、乙酸偏苯三酸纤维素、明胶、蔗糖、乳糖、甘露醇、乙基纤维素、硅酸铝镁、以及天然或者部分或全合成的亲水性胶等。

本发明之包含头孢克洛的制剂可根据以下所述的方法来制备。

首先，头孢克洛和水溶胀性聚合物以及起泡剂混合，然后用常规湿法将所得混合物制粒。将所得颗粒与润滑剂混合，接着将所得混合物用常规方法制成片剂。可用于本发明中的润滑剂包括硬脂酸、硬脂酸镁、胶体二氧化硅等。

优选的是，为使初始漂浮时间最小化，并由此以缓释方式由漂浮的制剂中释放头孢克洛，头孢克洛和赋形剂与一部分水溶胀性聚合物和起泡剂混合物，然后用常规湿法将该混合物制粒。接着使颗粒与剩余部分



的水溶胀性聚合物和起泡剂混合，并添加润滑剂。最后将所得混合物制成片剂。

在该方法中，可在第一步中添加有机酸，而发泡缓冲剂可在两个步骤中添加。另外，以所用起泡剂的总重量计，颗粒中包含的起泡剂的量为 10—90 重量%，优选 50—90 重量%。

由此制得的本发明制剂能够在较长的时间内以受控的稳定方式释放头孢克洛，所述时间例如是 20 小时，而且可每日给药一次，以及根据释放速率每日给药二次。

以下实施例和实验是用于更具体地说明本发明，而不是对其范围的限制。

### **实施例 1**

使 400 g 头孢克洛与 20 g 羟丙基甲基纤维素、20 g 碳酸钙、10 g 碳酸氢钠、10 g 柠檬酸、10 g 邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素和 2 g 胶体二氧化硅混合。使用 140 ml 的 70% 乙醇使混合物成粒，在 40°C 下干燥该颗粒至水含量低于 3%，然后由 20 目筛网中通过。

将所得颗粒与 60 g 羟丙基甲基纤维素、20 g 碳酸钙、5 g 碳酸氢钠和 30 g 羧甲基纤维素钠混合。向其中加入 1 g 胶体二氧化硅和 3 g 硬脂酸镁，它们已预先通过 40 目筛网。所得混合物使用常规的压片机压制成片剂。

将所得片剂加入至人工胃液中时，其漂浮在上层，而且保持漂浮状态 6 小时。

根据韩国药典 (Korean Pharmacopeia) 中规定的溶出实验法 II 测量

头孢克洛由片剂中的溶出率，其条件是在 37℃ 下将片剂加入至 900 ml 的 0.1 N 盐酸中。结果如表 I 所示

表 I

时间 (分)	累积溶出率 (%)
15	18.03
30	25.58
60	37.17
120	59.52
240	91.24
480	100.0

## 实施例 2

使 393 g 头孢克洛与 20 g 羟丙基甲基纤维素、20 g 碳酸钙、10 g 碳酸氢钠、10 g 柠檬酸和 10 g 邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素混合。使用 140 ml 的 70% 乙醇使混合物成粒，在 40℃ 下干燥该颗粒至水含量低于 3%，然后由 20 目筛网中通过。

将所得颗粒与 80 g 羟丙基甲基纤维素、20 g 碳酸钙、5 g 碳酸氢钠和 25 g 微晶纤维素混合。向其中加入 6 g 已预先由 40 目筛网中通过的硬脂酸镁。所得混合物使用常规的压片机压制成片剂。

将所得片剂加入至人工胃液中时，其漂浮在上层，而且保持漂浮状态 6 小时。

如实施例 1 所述测量头孢克洛的溶出率，结果如表 II 所示。



表 II

时间 (分)	累积溶出率 (%)
15	8.61
30	14.30
60	23.95
120	41.93
240	71.29
360	94.96

**实施例 3**

使 393 g 头孢克洛与 20 g 羟丙基甲基纤维素、20 g 碳酸钙、10 g 碳酸氢钠和 10 g 柠檬酸合。使用 120 ml 的 95% 乙醇使混合物成粒，该乙醇中包含 10 g 的邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素；在 40℃ 下干燥该颗粒至含水量低于 3%，然后由 20 目筛网中通过。

将所得颗粒与 70 g 羟丙基甲基纤维素、15 g 碳酸钙、15 g 碳酸氢钠和 31 g 微晶纤维素混合。向其中加入已预先由 40 目筛网中通过的胶体二氧化硅 3 g 和硬脂酸镁 3 g。所得混合物使用常规的压片机压制成片剂。

将所得片剂加入至人工胃液中时，其漂浮在上层 30 秒，而且仍保持漂浮状态 6 小时。

如实施例 1 所述测量头孢克洛的溶出率，结果如表 III 所示。

表 III

时间 (分)	累积溶出率 (%)
15	15.44
30	22.37
60	35.13
120	60.35
240	90.40
360	100.0

#### 实施例 4

使 400 g 头孢克洛与 20 g 羟丙基甲基纤维素、20 g 碳酸钙、10 g 碳酸氢钠、10 g 柠檬酸和 1 g 胶体二氧化硅混合。使用 120 ml 的 95% 乙醇使混合物成粒，该乙醇中包含 10 g 的邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素，在 40°C 下干燥该颗粒至水含量低于 3%，然后由 20 目筛网中通过。

将所得颗粒与 70 g 羟丙基甲基纤维素、20 g 碳酸钙、5 g 碳酸氢钠和 40 g 微晶纤维素混合。向其中加入已预先由 40 目筛网中通过的胶体二氧化硅 2 g 和硬脂酸镁 3 g。所得混合物使用常规的压片机压制成片剂。

将所得片剂加入至人工胃液中时，其漂浮在上层 30 秒，而且仍保持漂浮状态 5 小时。

如实施例 1 所述测量头孢克洛的溶出率，结果如表 IV 所示。

表 IV

时间 (分)	累积溶出率 (%)
15	4.33
30	10.58
60	25.93
120	52.33
240	100.0

**实施例 5**

使 393 g 头孢克洛与 110 g 羟丙基甲基纤维素、20 g 碳酸钙、10 g 碳酸氢钠和 10 g 柠檬酸混合。使用 160 ml 的 70% 乙醇使混合物成粒，该乙醇中包含 10 g 的邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素，在 35°C 下干燥该颗粒至水含量低于 3%，然后由 20 目筛网中通过

将所得颗粒与 10 g 羟丙基甲基纤维素、2 g 碳酸氢钠和 43 g 微晶纤维素混合。向其中加入已预先由 40 目筛网中通过的胶体二氧化硅 3 g 和硬脂酸镁 6 g。所得混合物使用常规的压片机压制成片剂。

将所得片剂加入至人工胃液中时，其漂浮在上层 30 秒，而且仍保持漂浮状态 10 小时。

如实施例 1 所述测量头孢克洛的溶出率，结果如表 V 所示。

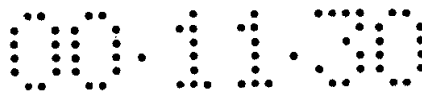


表 V

时间 (分)	累积溶出率 (%)
15	3.29
30	6.53
60	12.93
120	24.67
240	47.50
360	64.23
480	88.56
600	100.0

### 实施例 6

使 393 g 头孢克洛与 20 g 羟丙基甲基纤维素、20 g 碳酸钙、10 g 碳酸氢钠和 10 g 柠檬酸混合。使用 140 ml 的 95% 乙醇使混合物成粒，该乙醇中包含 10 g 的邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素，在 40°C 下干燥该颗粒至水含量低于 3%，然后由 20 目筛网中通过

将所得颗粒与 60 g 羟丙基甲基纤维素、10 g 碳酸氢钠、20 g 碳酸钙和 31 g 微晶纤维素混合。向其中加入已预先由 40 目筛网中通过的胶体二氧化硅 3 g 和硬脂酸镁 3 g。所得混合物使用常规的压片机压制成片剂。

将所得片剂加入至人工胃液中时，其漂浮在上层 30 秒，而且仍保持漂浮状态 6 小时。

如实施例 1 所述测量头孢克洛的溶出率，结果如表 VI 所示。

表 VI

时间 (分)	累积溶出率 (%)
15	6.30
30	13.34
60	26.08
120	49.02
240	80.09
360	100.0

**实施例 7**

使 393 g 头孢克洛与 200 g 羟丙基甲基纤维素、20 g 碳酸钙、10 g 碳酸氢钠和 10 g 柠檬酸混合。使用 160 ml 的 70% 乙醇使混合物成粒，该乙醇中包含 10 g 的邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素，在 35℃ 下干燥该颗粒至水含量低于 3%，然后由 20 目筛网中通过

将所得颗粒与 20 g 羟丙基甲基纤维素、2 g 碳酸氢钠和 43 g 微晶纤维素混合。向其中加入已预先由 40 目筛网中通过的胶体二氧化硅 3 g 和硬脂酸镁 6 g。所得混合物使用常规的压片机压制成片剂。

将所得片剂加入至人工胃液中时，其漂浮在上层 30 秒，而且仍保持漂浮状态 10 小时。

如实施例 1 所述测量头孢克洛的溶出率，结果如表 VII 所示。

表 VII

时间 (小时)	累积溶出率 (%)
0.5	2.2
1	5.3
2	10.5
5	23.7
12	50.3
18	75.1
24	100.0

**实施例 8**

使 393 g 头孢克洛与 30 g 羟丙基甲基纤维素、20 g 碳酸钙、10 g 碳酸氢钠和 10 g 柠檬酸混合。使用 170 ml 的 95% 乙醇使混合物成粒，该乙醇中包含 10 g 的乙基纤维素，在 40°C 下干燥该颗粒至水含量低于 3%，然后由 20 目筛网中通过

将所得颗粒与 80 g 羟丙基甲基纤维素、10 g 碳酸氢钠和 20 g 碳酸钙、20 g 微晶纤维素、3 g 胶体二氧化硅和 3 g 硬脂酸镁混合。所得混合物使用常规的压片机压制成片剂。

将所得片剂加入至人工胃液中时，其漂浮在上层 30 秒，而且仍保持漂浮状态 8 小时。

如实施例 1 所述测量头孢克洛的溶出率，结果如表 VIII 所示。

表 VIII

时间 (小时)	累积溶出率 (%)
0.5	7.94
1	14.80
2	26.60
4	46.34
6	68.99
8	91.69
10	97.65
12	100.0

### 实施例 9

使 393 g 头孢克洛与 55 g 羟丙基甲基纤维素、20 g 碳酸钙、10 g 碳酸氢钠和 10 g 柠檬酸混合。使用 190 ml 的 95% 乙醇使混合物成粒，该乙醇中包含 30 g 的乙基纤维素，在 40°C 下干燥该颗粒至水含量低于 3%，然后由 20 目筛网中通过

将所得颗粒与 35 g 羟丙基甲基纤维素、10 g 碳酸氢钠、20 g 碳酸钙、20 g 微晶纤维素、3 g 胶体二氧化硅和 3 g 硬脂酸镁混合。所得混合物使用常规的压片机压制成片剂。

将所得片剂加入至人工胃液中时，其漂浮在上层 30 秒，而且仍保持漂浮状态 12 小时。

如实施例 1 所述测量头孢克洛的溶出率，结果如表 IX 所示。

表 IX

时间 (小时)	累积溶出率 (%)
0.5	8.17
1	14.20
2	23.43
4	39.27
6	51.14
8	65.43
10	76.37
12	86.54
14	94.65
16	100.0

**实施例 10**

使 393 g 头孢克洛与 40 g 羟丙基甲基纤维素、20 g 碳酸钙、10 g 碳酸氢钠和 10 g 柠檬酸混合。使用 170 ml 的 95% 乙醇使混合物成粒，该乙醇中包含 30 g 的乙基纤维素，在 40°C 下干燥该颗粒至水含量低于 3%，然后由 20 目筛网中通过

将所得颗粒与 50 g 羟丙基甲基纤维素、10 g 碳酸氢钠、20 g 碳酸钙、20 g 微晶纤维素、3 g 胶体二氧化硅和 3 g 硬脂酸镁混合。所得混合物使用常规的压片机压制成片剂。

将所得片剂加入至人工胃液中时，其漂浮在上层 30 秒，而且仍保持漂浮状态 20 小时。

如实施例 1 所述测量头孢克洛的溶出率，结果如表 X 所示。



表 X

时间 (小时)	累积溶出率 (%)
1	9.27
2	16.37
3	29.10
4	38.87
8	47.22
10	54.17
12	60.47
16	73.62
20	83.30
24	97.10

### 实施例 11

使 393 g 头孢克洛与 110 g 羟丙基甲基纤维素、20 g 碳酸钙、10 g 碳酸氢钠和 10 g 柠檬酸混合。使用 210 ml 的 95% 乙醇使混合物成粒，该乙醇中包含 20 g 的羟丙基甲基纤维素，在 40°C 下干燥该颗粒至水含量低于 3%，然后由 20 目筛网中通过

将所得颗粒与 30 g 羟丙基甲基纤维素、10 g 碳酸氢钠、20 g 碳酸钙、20 g 微晶纤维素、3 g 胶体二氧化硅和 3 g 硬脂酸镁混合。所得混合物使用常规的压片机压制成片剂。

将所得片剂加入至人工胃液中时，其漂浮在上层 30 秒，而且仍保持漂浮状态 20 小时。

如实施例 1 所述测量头孢克洛的溶出率，结果如表 XI 所示。

表 XI

时间 (小时)	累积溶出率 (%)
1	5.79
2	10.10
4	17.41
6	30.18
8	42.43
10	55.63
12	67.54
16	76.43
20	86.27
24	100.0

### 体内溶出实验

在使用 Beagle 狗的体内实验中对比根据实施例 4 制备的片剂（头孢克洛含量：375 mg）和市售头孢克洛胶囊（Lilly Co.，头孢克洛含量：375 mg）。在与 200 ml 水一起给药测试药物之前使狗禁食 12 小时。在给药后的 0.5、1、2、3、4、6、8、10 和 12 小时间隔处分别从每条狗采取血样 1.5 ml，然后在 3000 rpm 下离心，并用甲醇萃取。用高效液相色谱测量血样中的头孢克洛浓度，结果如图 1 所示。

如图 1 所示，根据本发明制得的组合物（◆）在比市售头孢克洛胶

囊（□）更长的时间内以更好的方式释放头孢克洛，这表明本发明的组合物比常规组合物在缓释性质方面更优异。

虽然已根据具体的实施方案描述了本发明，但应认识到，本领域技术人员还可对本发明进行各种的变化和改进，而它们也落在后附权利要求书所限定的范围内。

# 说明书附图

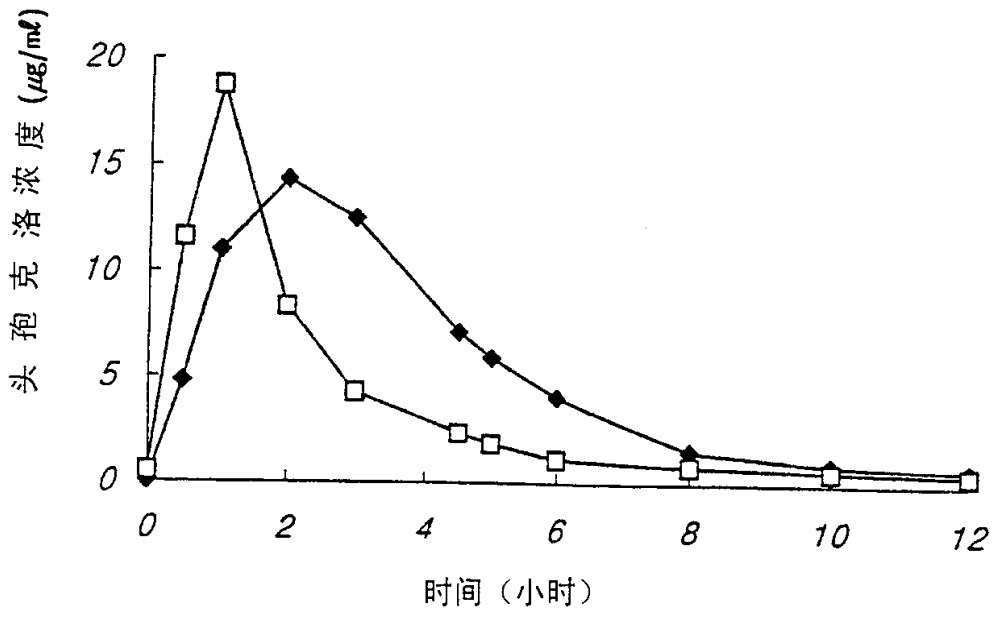


图1